La thérapie chimique de l'oxyurose

PAR

R. DESCHIENS et L. LAMY.

La thérapeutique de l'oxyurose, Helminthiase qui s'est révélée d'une extrême fréquence pendant les années de guerre et d'occupation — elle a atteint, en 1944, 40 p. 100 de la population parisienne — a fait l'objet pendant ces dernières années, de recherches qui ont été particulièrement développées dans le domaine des dérivés du Triphénylméthane et de la Phénothiazine.

Nous nous proposons de présenter ici une mise au point de ces recherches ainsi que la contribution originale que nous y avons apportée.

Nous ne retiendrons dans cet exposé que les méthodes agissant par intoxication lente des helminthes, médications qui se sont révélées les plus actives et les moins toxiques pour l'organisme.

*
* *

Le traitement bien orienté d'une maladie parasitaire, ainsi que sa prophylaxie implique évidemment une connaissance entière de la biologie et du comportement du parasite qui en est l'agent étiologique; il est donc utile d'analyser certaines notions importantes du point de vue épidémiologique et thérapeutique, relatives à la *Biologie des Oxyures*. Le cycle *évolutif* de l'oxyure de l'homme est direct et ne comporte pas d'hôte intermédiaire, il s'étend chronologiquement sur quinze jours à trois semaines depuis le stade embryonnaire (œuf ingéré) jusqu'au stade adulte (femelle gravide). Les mâles et les jeunes femelles ont pour habitat la lumière ou la paroi (muqueuse) de l'iléon et du caecum et les femelles gravides se rencontrernt surtout

dans la lumière du rectum; elles ont généralement effectué, après leur fécondation, une migration ayant pour origine le caecum et pour but l'anus et, singulièrement, la marge de l'anus où elles pondent leurs œufs avant de mourir. La ponte peut s'effectuer en dehors de l'hôte sur le linge ou les objets ayant été en contact avec les matières fécales.

G. Penso, en 1932, se fondant sur les recherches de Wetzel sur l'oxyurose du Lièvre à *Dermatoxys veligera* et sur ces propres constatations relativess à l'oxyurose du Lapin à *Passalurus ambiguus* — constatation d'œufs et d'embryons dans l'épaisseur de la muqueuse — fait l'hypothèse que le cycle évolutif complet de l'oxyure, chez l'homme, peut s'effectuer comme celui des léporidés, entièrement chez un même individu. Certaines femelles, fécondées dans la lumière de l'intestin, pénétreraient dans la muqueuse pour effectuer leur ponte; les œufs se développant sur place donneraient alors des larves qui reviendaient dans la lumière de l'intestin où elles deviendraient des adultes. Certains échecs thérapeutiques seraient dus, d'après cet auteur, au fait que les femelles sont logées en pleine muqueuse, à l'abri des anthelminthiques. Nous verrons que cette critique, qui comporte une grande part théorique, n'est pas valable lorsqu'on utilise un traitement dont la durée dépasse celle du cycle évolutif qui est de quinze jours.

L'hypothèse de Penso, d'autre part, n'est pas conforme à ce que l'on sait jusqu'ici sur la reproduction des Nématodes qui comporte l'émission d'œufs dans le milieu extérieur. Le fait que l'hypothèse de Penso n'est pas conformiste, ne signifie pas qu'elle ne soit pas exacte dans certains cas, mais elle se limite à certains cas et doit être critiquée; une position mesurée doit faire considérer comme aberrantes, si elles existent, les pontes de femelles gravides en pleine muqueuse dans l'oxyurose humaine; l'hypothèse de Penso n'a pas été vérifiée dans l'oxyurose de la souris, facile à contrôler et elle n'a pas davantage été vérifiée, à notre connaissance, dans l'oxyurose humaine.

Du point de vue de la *contagion*, rappelons que dans l'oxyurose humaine, la contamination d'individu à individu et l'autoinfestation sont assurées par les œufs qui sont embryonnés au moment de la ponte et immédiatement contagieux. La conta-

mination se fait surtout par les mains sales, le linge de corps et les aliments consommés crus, non en raison de leur contamination fécale, mais à cause des manipulations dont ils sont l'objet.

A la marge de l'anus, les œufs se conservent vivants trois semaines au moins, dans un milieu humide (dispositif boîte de Petri) et à 25° trois semaines, et dans les espaces sous-unguaux 5 à 6 jours. Dans l'eau les œufs meurent en 24 à 48 heures ; le rôle vecteur de l'eau est donc peu de chose.

*
* *

En restant sur le plan des préoccupations thérapeutiques, il convient de considérer quelques notions anatomo-pathologiques concernant l'oxyurose humaine.

Dans les infestations intenses, on note des lésions ano-rectales caractérisées par un piqueté hémorragique diffus, des érosions, une sécrétion de mucus très abondante, des abcès sous-muqueux, des fissures anales. La thérapeutique anthelminthique locale (suppositoires mercuriels) a là des droits incontestables, à côté de l'action anthelmintique générale.

Les mâles, les jeunes femelles, et parfois les femelles gravides, sont capables de pénétrer dans les tissus de l'intestin grêle, du caecum et de l'appendice, comme l'ont montré. en particulier : Weinberg (1904), Brumpt et Lecene (1909), Raillet 1911), Cauchemez (1929), Troisier et Deschiens (1930) et G. Penso (1932), ce qui implique la nécessité d'un traitement dépassant en durée la longévité des parasites. Macroscopiquement, l'inclusion de l'oxyure dans la muqueuse se présente sous l'aspect de petits nodules de quelques milllimètres de diamètre, de forme arrondie et de coloration grise ; microscopiquement, on peut noter une réaction inflammatoire, allant de l'infiltration simple à l'abcès sous-muqueux ; la pénétration de proche en proche jusqu'au tissu sous-péritonéal a été notée par J. Troisier et R. Deschiens.

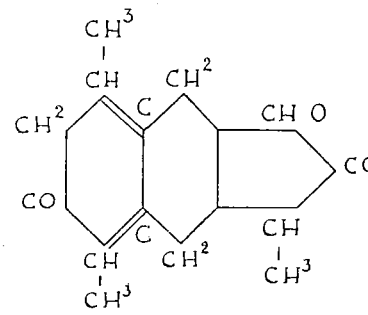
La pénétration des oxyures dans la muqueuse appendiculaire ne détermine pas nécessairement une appendicite, pas plus qu'elle ne détermine nécessairement des abcès sous-mu-

queux quand les oxyures pénètrent dans la muqueuse intestinale. On peut observer l'inclusion sans réaction, l'infiltration simple, la nécrose, l'abcédation; ces deux dernières éventualités paraissent surtout liées à l'inoculation de germes pathogènes. Des oxyures ont été rencontrés dans la bouche, l'œsophage, l'estomac, les fosses nasales, la vessie, le péritoine pelvien, en particulier le cul-de-sac de Douglas, et aussi dans les kystes de la trompe et de l'ovaire; ces localisations sont exceptionnelles et ne comportent pas une thérapeutique spéciale, car il s'agit d'impasses, biologiquement parlant.

*
* *

La thérapeutique des helminthiases humaines et vétérinaires a fait, dans le cours de ces dernières années, d'importants progrès par la voie des recherches sur la *Pharmacologie des Anthelminthiques*.

Les recherches chimiques ont eu pour but de définir dans les drogues anthelminthiques le principe actif et, enfin, de réaliser la préparation synthétique de produits renfermant ces groupements. C'est ainsi que la santonine a été isolée du semen-contra et que sa formule a été établie :



santonine
(formule de Cannizaro).

La santonine correspond à un noyau hexähydronaphtalénique avec deux doubles liaisons conjuguées : un groupement lactone et un groupement cétone. Dans l'essence de chenopo-

dium (*Chenopodium anthelminthicum* ou thé mexicain) la substance active est l'ascaridol qui est un peroxyde organique liquide :

ascaridol
(formule de Wallach).

duquel on peut rapprocher le thymol et son isomère, le carvacrol.

D'après les travaux de Tredelenburg, l'activité anthelminthique de la santonine serait due à la présence du groupe lactone, la fonction cétone ne jouerait pas de rôle important. Bien entendu, les tentatives de préparation de lactones anthelminthiques furent nombreuses ; de ces recherches, il résulte que les lactones aliphatiques sont inactives et les lactones phénoliques actives. En 1934, Rosenmund et Schapiro auraient obtenu des dérivés ortho-meta et para de la crésol-ether-lactone, plus actifs que la santonine.

Il faut, en outre, signaler l'étude systématique des dérivés halogénés des hydrocarbures qui ont conduit M. C. Hall (1925), puis Villard, H. Wright et Schaffer (1932) à mettre en évidence, chez le chien, l'action anthelminthique d'un certain nombre de ces dérivés, et, particulièrement, du tétrachlorure de carbone ($C\,Cl^4$) et du tétrachloréthylène ($Cl^2 — C = C — Cl^2$). Ces travaux ont conduit à envisager une chimiothérapie des helminthiases.

Les recherches de thérapeutique expérimentale, de pharmacologie et de chimiothérapie anthelminthique réalisées sur les petits mammifères et, singulièrement chez les souris, dont on peut pratiquement disposer en nombre illimité, ont permis de

grands progrès, car elles autorisent à multiplier les épreuves thérapeutiques et les épreuves de toxicité.

La souris est, à cet égard, un matériel de recherches très précieux; ce rongeur est infesté dans les proportions de 20 à 80 % des cas, suivant les élevages, par deux espèces d'oxyures : *Scyphacia obvelata* (Rudolphi 1802) et *Aspicularis tetraptera* (Nitzsche 1821), et par trois espèces de Cestodes : *Hymenolepis nana,* variété *fraterna* (von Siebold 1852), *Hymenolepis diminuta* (Rudolphi 1819) et *Catanotaenia pusilla* (Göse 1782) ; autre commodité, ces helminthes sont faciles à identifier sur l'animal vivant par l'examen des déjections.

La recherche de l'action anthelminthique des médicaments chez la souris se heurte à certaines difficultés qu'il faut contourner. L'ingestion est réalisable, mais elle ne convient pas à certaines médications qui doivent, pour êtres actives, être portées non modifiées à l'étage de l'appareil digestif constituant l'habitat du parasite; tel est le cas des dérivés triphénylméthaniques (violets de méthyle, vert malachite, fuchsine basique)

La préparation des pilules glutenisées, dosées du point de vue de la gluténisation de manière à ne libérer leur noyau actif qu'à l'étage du tube digestif à atteindre, se heurte à une quasi-impossibilité pharmaceutique, en raison du petit diamètre d'une pilule pouvant être admise par l'œsophage d'une souris, diamètre qui est de l'ordre de 1 à 2 mm.

Le problème doit être, pour ainsi dire, retourné; l'anthelminthique peut être éprouvé et porté au point voulu du tube digestif au moyen d'une injection par voie anale. Sachant que, chez une souris de 20 gr., une injection de 1 cc. de liquide *per anum* atteint le pylore sans tuer l'animal, on peut porter en suspension ou en solution l'anthelminthique, en un point quelconque de l'intestin, pour l'éprouver vis-à-vis d'un parasite dont on connaît l'habitat. La technique de l'injection est simple : la souris est immobilisée suivant un dispositif variable, une canule métallique droite de 7 à 8 dixièmes de mm. de diamètre et de 3 cm. de long (une aiguille à injections intraveineuses, tronquée et rodée peut servir) est introduite par l'anus dans le rectum; une seringue contenant la solution ou

la suspension à injecter est adaptée à la canule et l'injection est poussée lentement; avant de retirer la canule, on exerce sur le rectum, avec le doigt, une compression empêchant le reflux du liquide injecté; cette compression est maintenue 2 à 3 minutes après le retrait de la sonde; le lavement est ainsi facilement gardé. Cette inoffensive opération peut être renouvelée autant de jours qu'il est nécessaire pour expérimenter un produit.

Un Rhabditité saprophyte des selles du lapin de garenne *Rhabditis macrocerca* (Kreis et Faust 1933), facile à cultiver dans les macératoins de crottes de lapin, représente également un matériel sur lequel peuvent être éprouvées les médications anthelminthiques pouvant être mises en solution ou en suspension.

Enfin, les larves d'un strongle commun de l'intestin du mouton, *Haemonchus contortus* (Rudolphi 1803) sont d'une utilisation recommandable dans le même but. On utilise, à cette fin, un dispositif simple en boîte de Petri.

Ces techniques sont faciles à mettre en œuvre et à suivre; elles servent de base à un test de l'étude des propriétés anthelminthiques des médications que nous allons étudier.

Le test d'activité des anthelminthiques que nous proposons comporte trois épreuves; il permet de déterminer ou de comparer le pouvoir anthelminthique éventuel des médications solubles ou pouvant être mises en suspension dans l'eau ou dans les huiles; ces épreuves sont les suivantes : 1°) l'action *in vitro* d'une solution de produit à essayer, dans l'eau distillée, à pH 7, sur une coproculture de *Rhabditis macrocerca* (Kreis et Faust 1933), Rhabditité saprophyte isolé des selles du lapin de garenne et dont la résistance aux anthelminthiques en général constitue une épreuve pilote. 2°) l'action *in vitro* de la même solution sur les larves d'un strongle commun du tube digestif du mouton *Haemonchus contortus* (Rudolphi 1803). 3°) l'action *in vivo* sur deux Oxyuridés de la souris *Scyphacia obvelata* (Rudolphi 1802) et *Aspicularis tetraptera* (Nitzsche 1821) très fréquemment rencontrés dans les élevages et réagissant d'une façon sensiblement égale du point de vue pharma-

codynamique. Pour cette troisième épreuve, la technique utilisée consiste en une injection intestinale quotidienne de 0 cc. 75, pour une souris de 20 gr., d'une solution ou d'une suspension dans l'eau distillée du produit considéré, pendant *n* jours consécutifs; *n* étant variable avec l'espèce parasite et la nature de la médication.

Pour ce qui concerne l'activité des anthelminthiques sur les Cestodes, nous avons eu recours à une technique d'épreuve (4e épreuve) identique à la 3e épreuve, mais portant sur *Hymenolepis nana,* variété *fraterna* (von Siebold 1852) de la souris.

Les résultats obtenus, relativement aux dérivés triphénylméthaniques, par exemple, peuvent être représentés par les symboles ci-après :

1re épreuve : Rhabditis mort en moins de 48 heures = (+ +) ; rhabditis morts en moins de 72 heures = (+) ; rhabditis vivants après 48 heures = (—).

2e épreuve : Larves mortes en moins de 6 heures = (+ +) ; larves mortes en moins de 24 heures = (+) ; larves vivantes après 24 heures = (—).

3e épreuve : Absence de *S. obvelata* ou d'*A. tetraptera* à l'autopsie des souris sacrifiées après 8 jours de traitement = (+) ; présence des parasites après 8 jours de traitement = (—).

4e épreuve : Absence ou présence d'*H. nana* morts = (+) ; présence d'*H. nana* vivants = (—).

On peut ajouter à ce test, ou substituer, lorsqu'on veut, par exemple, éprouver des produits insolubles ou non émulsionnables comme le thymol, une *épreuve sur le lapin.* On utilise, dans ce cas, l'ingestion de la médication à étudier en pilules glutenisées, d'un diamètre permettant la préparation pharmaceutique au pilulier et l'ingestion par l'animal. Le dosage de l'enrobage de gluten et le point où la pilule libère son contenu peuvent être obtenus par l'usage de pilules d'épreuves à noyau opaque aux rayons X, comme le sous-nitrate de bismuth par exemple.

L'application du test d'activité d'une médication doit natu-

rellement être précédée ou complétée par une étude toxicologique précise du corps utilisé et par l'établissement du rapport C/T, de la dose curative (C) à la dose toxique (T), c'est-à-dire par l'établissement du *coefficient chimiothérapeutique* ou de l'index chimiothérapeutique qui est l'inverse algébrique du coefficient. Ainsi, le rapport C/T est, pour le sulfate de vert malachite, de 1/30; le coefficient est 1/30 et l'index 30.

Un coefficient situé au-dessous de 1/4 ou au-dessus d'un index de 4 correspond généralement à un médicament utilisable.

*
* *

On peut schématiquement diviser les *Médications Anthelminthiques* et, en particulier, celles qui sont utilisées dans l'oxyurose, en deux catégories :

1° Les médications qui tendent à réaliser une traumatisation, une sidération ou une *intoxication aiguë* du parasite; dans ce groupe rentrent des médications générales et des médications locales (suppositoires, lavements, vermidices).

Parmi les médications générales, on peut citer le thymol et, dans une certaine mesure, la santonine; parmi les médications locales, le Cl Na (lavement de sel), les infusions d'absinthe et de tanaisie, les suppositoires mercuriels.

2° Les médications à action continue prolongée, conduisant à l'*intoxication progressive chronique* des Helminthes. Dans ce groupe doivent être situés les dérivés du triphénylméthane (fuchsine, vert malachite, violets de méthyle), les sels isolubles de bismuth (carbonate et sous-nitrate) et les dérivés de la phénothiazine. Ce sont ces médications qu'il faut préférer en raison de leur action pratiquement négligeable sur l'hôte.

Une thérapeutique auxiliaire des précédentes doit être considérée : c'est celle qui consiste à modifier favorablement le chimisme gastro-intestinal en intervenant sur les insuffisances digestives, gastriques intestinales, hépatiques, pancréatiques. Les sels de l'acide cholalique (Launay et Cottet) et le déhydrocholate de sodium, en particulier, 2 gr. par jour pendant 8 à 10 jours, répondent à cette conception.

Il ne faut pas perdre de vue que le traitement d'une helminthiase réalise, sauf exception, une intoxication double : celle du parasite et celle de l'hôte. Il faut donc que l'hôte soit relativement peu sensible à l'intoxication alors que le parasite sera, au contraire, très sensible. D'où la nécessité d'un grand discernement dans le choix des médicaments.

Présentement, les traitements par intoxication lente du parasite sont, dans l'oxyurose, jugés de beaucoup préférables ; l'action sur l'hôte, dans ce cas, est pratiquement négligeable et les résultats obtenus sont beaucoup plus constants. Ce sont ces méthodes que nous considérons.

A. — *Les Sels insolubles de Bismuth.*

M. Loeper, en utilisant le *carbonate de bismuth* en 1920 dans le traitement de l'oxyurose a, le premier, réalisé le traitement de cette infestation par l'intoxication lente du parasite. Le traitement doit être prolongé, il comporte des séries de 15 jours avec des intervalles de repos de 4 à 5 jours : la posologie est de 20 à 30 gr. par jour, en deux fois, *per os*, en suspension dans un julep gommeux (2 à 10 gr. chez l'enfant). En général, 2 à 3 séries de 15 jours donnent des résultats excellents dans les oxyuroses intermittentes ou permanentes d'intensité moyenne. *Le sous-nitrate de bismuth* préconisé dans le même but par P. Le Noir et R. Deschiens, en 1923, agit comme le carbonate et aux mêmes doses.

Il semble que, dans ces traitements, ce soit l'ion Bi qui agisse à l'état de sulfure de Bi, par analogie avec ce que l'on sait de l'action parasiticide de l'ion Bi dans la syphilis (Sazerac et Levaditi).

B. — *Les dérivés du Triphénylméthane.*

Les dérivés du Triphénylméthane se sont révélés, depuis quelques années, comme des agents parasiticides très actifs et peu toxiques dans certaines helminthiases.

Les propriétés antiseptiques des matières colorantes dérivées du triphénylméthane et l'utilisation de ces produits à des

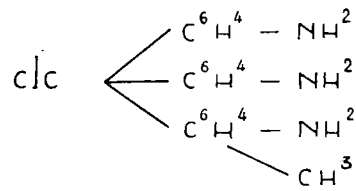
fins thérapeutiques contre les bactéries et les Protozoaires sont des notions déjà anciennes auxquelles de grands noms de médecins, de chimistes et de biologistes tels que ceux de R. Koch (1880), Ehrlich (1883), M. Nicolle et F. Mesnil (1907) sont attachés. Cependant, l'action toxique, parasiticide des colorants triphynylméthaniques vis-à-vis des helminthes, ainsi que l'introduction de ces composés dans la thérapeutique anthelmintique n'avaient pas alors été envisagées. Les premiers faits positifs enregistrés sur ce point sont ceux apportés par E. C. Faust et Yao-Ke-Fang (1926) relativement au rôle thérapeutique du violet de gentiane dans les distomatoses à *Clonorchis sinensis* et ceux de C. de Langen (1928) sur l'action du violet de gentiane dans l'anguillulose humaine. Ces auteurs faisaient ingérer aux sujets à traiter des solutions du colorant; ce procédé offrait des inconvénients, car le colorant se fixait en grande partie sur les tuniques des premiers étages de l'appareil digestif ou sur le chyme, ou encore se transformait en leuco-dérivé inactif avant d'atteindre le lieu d'habitat des parasites à détruire.

Depuis, les travaux cliniques de W. Wright et F. J. Brady (1940), de J. Rachet, A. Busson, P. Galmiche et J. Rosey (1943) sur les traitement de l'oxyurose par le violet de gentiane et les recherches expérimentales de R. Deschiens (1943), sur l'action anthelminthique des dérivés du triphénylméthane, ont montré la nécessité, pour obtenir une pleine action, de libérer le produit actif (pilules enrobées, solutés) directement dans le foyer du peuplement parasitaire à atteindre.

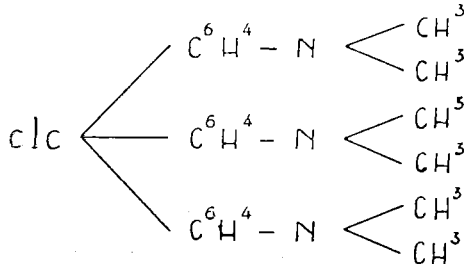
Nous avons déjà examiné le test de l'activité anthelminthique des dérivés triphénylméthaniques; nous étudierons maintenant: 1°) les relations existant entre la structure moléculaire des colorants et leur pouvoir anthelminthique; 2°) le mode d'action des dérivés vis-à-vis des helminthes sensibles; 3° leur toxicité, leur marge d'utilisation pratique, leur posologie et leur mode d'emploi; 4°) les résultats thérapeutiques enregistrés par leur usage.

Examinons d'abord *les relations existant entre la structure moléculaire et les propriétés anthelminthiques.*

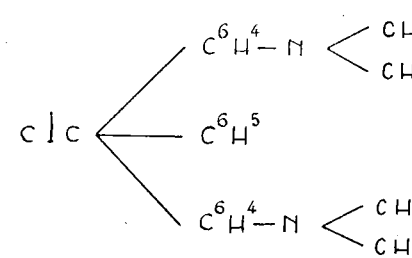
L'étude comparée de ces dérivés fait ressortir que les corps possédant des propriétés toxiques anthelminthiques contiennent 2 ou 3 fonctions aminées — NH^2 — NHR ou —NR^2 dans leur molécule; il en est ainsi de la fuchsine basique, du violet cristal et du vert malachité (chlorure) dont voici les formules :



Formule I.
Fuchsine basique.



Formule II.
Violet cristal.



Formule III.
Chlorhydrate de Vert malachite.

On peut admettre une certaine hiérarchisation du pouvoir anthelminthique en fonction de la constitution chimique des colorants du triphénylméthane et du nombre des fonctions aminées en particulier, mais on doit aussi retenir qu'il existe des exceptions à la règle, et, dans une même série chimique, certains colorants agissent plus électivement sur certaines espèces d'helminthes ou d'invertébrés, ce qui d'ailleurs concorde avec les données de la chimiothérapie. On peut citer en exemple le fait que le sulfate de vert malachite, composé diaminé, exerce *in vivo,* vis-à-vis d'un oxyure de la souris, *A. tetraptera,* une action anthelminthique plus marquée que la fuchsine basique et que le violet cristallisé, composés triaminés.

Un autre exemple de cette électivité d'action est celui de l'activité insecticide marquée, à de très grandes dilutions (1 p. 500.000) du sulfate de vert malachite sur certaines larves d'insectes, parasites, alors que le violet cristal ou le violet de gentiane sont inactifs dans les mêmes conditions.

La sulfonation de la molécule triphénylméthanique réduit ou supprime son pouvoir toxique anthelminthique. La fuchsine basique, qui est anthelminthique vis-à-vis de *Rhabditis macrocerca* et des larves d'*H. contortus* et d'*H. tetraptera*, perd pratiquement cette propriété si on la transforme en fuchsine acide par sulfonation. Le vert lumière (vert sulfo R.A.L.) et le bleu de méthyle (bleu d'aniline à l'eau) dérivés sulfonés, sont inactifs dans les épreuves anthelminthiques 1, 2 et 3.

Lorsque la molécule comporte la présence de deux substituants —NR^2 et d'un troisième substituant azoté pentavalent et, par conséquent, non aminogène, on a généralement une action anthelminthique moins marquée que lorsque l'on est en présence de trois substituants NR^2; tel est le cas du vert de méthyle comparé au violet cristallisé. De même, la substitution d'un atome d'azote pentavalent à la place d'une amine paraît réduire le pouvoir anthelminthique.

L'action des dérivés triphénylméthaniques sur les helminthes et les invertébrés sensibles est une action toxique élective. La possibilité d'utilisation de ces dérivés comme médication anthelminthique résulte, comme nous l'avons dit, de leur toxicité beaucoup moindre, pour les Mammifères hôtes que pour les Invertébrés parasites.

Nous avons déjà indiqué qu'il convient, pour que son action s'exerce, de porter la médication, soit à l'état de solution (injection intestinale), soit à l'état particulaire au niveau de l'étage du tube digestif constituant l'habitat du parasite. A ce niveau, le colorant se dissout partiellement, imprègne les tissus et se fixe sur le chyme. Comment se comporte-t-il vis-à-vis des helminthes parasites ? C'est ce que nous allons examiner.

Dans les infestations à Nématodes, helminthes pourvus d'un tube digestif et dont les adultes sont généralement revêtus d'une épaisse cuticule de cornéïne, peu perméable, le colorant

est ingéré par les parasites en solution ou à l'état particulaire; il est alors absorbé par le ver dont il colore le tube digestif et qu'il intoxique. La pénétration et la diffusion du colorant se voient aisément sur des spécimens d'oxyures de la souris, récoltés au cours d'un traitement par la fuchsine ou par le violet de méthyle par exemple; les parasites sont colorés de façon assez intense pour que les malades traités, qui expulsent des oxyures, constatent eux-mêmes que ceux-ci sont parfois colorés en rose (fuchsine) ou en violet (violets de méthyle). Le processus précédent est réalisé, singulièrement chez les ascarides et les oxyures, mais lorsque le colorant se trouve en présence de Cestodes sensibles comme *Hymenolepis nana* qui sont dépourvus de tube digestif, la pénétration se fait par osmose, à l'état de solution. Le pouvoir absorbant élevé des Cestodes est bien mis en évidence par la coloration intense que ceux-ci acquièrent *in vivo*. L'intoxication mortelle progressive des helminthes est réalisée, suivant les espèces, en 5 à 10 jours; il faut donc une continuité d'action de 8 à 10 jours au moins pour obtenir expérimentalement la déparasitation. Les Nématodes qui ingèrent du colorant à l'état particulaire sont, dans l'ensemble, tués plus rapidement que les Cestodes qui n'absorbent la médication que par osmose.

Les helminthes, parasites sensibles à l'action *in vivo* des dérivés triphénylméthaniques, sont présentement les suivants: *Nématodes : Enterobius intestinalis* (Linné, 1758) oxyure de l'homme, *Scyphacia obvelata* (Rudolphi 1802) et *Aspicularis tetraptera* (Nitzsche 1821) oxyures de la souris; *Toxocara canis* (Werner 1782), ascaris du chien) *Ascaris lombricoïdes* (Linné 1758) ascaris de l'homme; *Cestodes : Hymenolepis nana*, var. *fraterna* (von Siebold 1852) de la souris; *Hymenolepis diminuta* (Rudolphi 1819), *Dipylidium caninuum* (Linné 1758).

Les œufs d'oxyuridés sont peu sensibles à l'action de la fuchsine basique et des violets de méthyle; à la concentration de 1 p. 3.000 dans l'eau distillée, ces colorants n'ont d'action léthale sur les œufs qu'en 24 ou 48 heures, *in vitro*.

L'action anthelminthique des dérivés triphénylméthaniques, qui est une action toxique, pose naturellement le problème de

la toxicité de ces composés vis-à-vis de l'hôte à traiter; leur pénétration dans les tuniques intestinales à l'état de colorant est limitée; leur transformation en leuco-dérivés intervient rapidement. Le métabolisme dans l'organisme des molécules triphénylméthaniques est un problème non entièrement résolu.

Du point de vue de la toxicologie, de la posologie et de l'utilisation pratique, les fuchsines, et particulièrement la fuchsine basique, les violets de méthyle, et singulièrement le violet cristal et le violet de gentiane, le sulfate et le chlorhydrate de vert malachite, doivent retenir spécialement l'attention; car ce sont ces composés qui sont prescrits.

La fuchsine basique semble être le plus polyvalent des dérivés; sa toxicité est très faible et elle offre de ce fait une grande sécurité. Son coefficient chimiothérapeutique C/T (rapport de la dose curative à la dose toxique) est, chez le lapin, de 1/18; la dose minima mortelle chez le lapin est de 18 cgr. par kg. et par jour administrés pendant 10 jours; la dose curative dans l'oxyurose du lapin est de 0 gr. 01 par kg. et par jour pendant 10 jours consécutifs, et dans celle de l'homme de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 par kg. et par jour pendant 10 jours (3 séries semblables séparées par 2 intervalles de repos de 6 à 8 jours). Nous avons, dans l'oxyurose humaine, obtenu la guérison de 12 malades adultes en utilisant des doses situées entre 0 gr. 30 et 0 gr. 60 par jour, dans les conditions d'application relatées ci-dessus.

Le violet cristal qui est un produit défini, hexaméthylé, semble devoir être prescrit de préférence au violet de gentiane, mélange, dans des proportions variables, de violets de méthyle hexa et pentaméthylés; le violet cristal donnerait d'ailleurs en clinique, d'après J. Rachet et ses collaborateurs, des résultats supérieurs au violet de gentiane. Le coefficient chimiothérapeutique de ces deux violets chez le lapin est de 1/15. La dose toxique minima mortelle chez le lapin est de 0 gr. 075 par kg. et par jour pendant 10 jours, la dose curative dans l'oxyurose de l'homme et du lapin est de 0 gr. 005 par kg. et par jour pendant 10 jours (3 séries semblables). En accord avec J. Rachet, nous considérons que la dose de

0 gr. 30 à 0 gr. 36 par jour de violet cristal ou de violet de gentiane pour un adulte de 60 kgs. constitue seule une posologie efficiente; la dose de 0 gr. 18 par jour, qui a été proposée par W. H. Wright et par ses collaborateurs, est absolument insuffisante avec les matières colorantes de fabrication française. Le traitement doit être surveillé, car il peut y avoir des intolérances digestives à la dose de 0 gr. 30.

Le sulfate et le chlorhydrate de vert malachite sont des dérivés de faible toxicité moins polyvalents qui les précédents, mais agissant à doses faibles spécifiquement dans l'oxyurose. Le coefficient chimiothérapeutique du sulfate de vert malachite peut être estimé à 1/30, la dose minima mortelle chez le lapin étant de 0 gr. 075 par kg. et par jour, pendant 10 jours, et la dose curative chez l'homme, dans l'oxyurose, étant de 0 gr. 002 à 0 gr. 0025 par kg. et par jour pendant 8 à 10 jours, soit 0 gr. 12 à 0 gr. 15 par jour pour un adulte de 60 kgs. Au-dessus de 0 gr. 16 par jour, l'application de la médication doit être surveillée, car, bien que les sels du vert malachite soient parmi les moins toxiques des dérivés étudiés, on peut observer, pour des doses supérieures à 0 gr. 18 par jour, des signes d'intolérance, consistant en coliques bénignes, en vertiges et en nausées. Nous avons traité avec succès, par le sulfate de vert malachite, en 3 cures, 22 malades atteints d'oxyurose.

— *Mode d'emploi.* — En ce qui concerne le mode d'emploi, trois conditions d'efficacité des dérivés triphénylméthaniques anthelminthiques doivent être retenues :

1° la médication doit être présentée sous la forme de pilules légèrement glutenisées afin que celles-ci ne libèrent pas leur contenu trop tardivement;

2° la dose quotidienne doit être fractionnée en 3 prises; l'ingestion des pilules de chaque prise doit avoir lieu une demi-heure au moins avant les repas, en buvant un demi-verre d'eau afin que les pilules soient entraînées rapidement dans l'intestin;

3° plusieurs cures suffisamment prolongées, interrompues de périodes de repos, sont généralement nécessaires pour obtenir la déparatisation; dans l'oxyurose, par exemple, on instituera

3 à 4 cures de 8 à 10 jours consécutifs, séparées par des repos de 6 à 8 jours (*).

On prescrira, par exemple, de la façon suivante, pour un malade de 60 kgs. : Prendre en buvant un demi-verre d'eau, le matin à jeun, deux des pilules suivantes : une demi-heure avant le repas de midi, une des pilules suivantes ; une demi-heure avant le repas du soir, une des pilules suivantes (4 pilules par jour au total) :

Sulfate de vert malachite : quatre centigrammes pour une pilule n^{n} 96.

Faire ce traitement 8 jours, repos de 6 jours, nouveau traitement de 8 jours, repos de 6 jours, dernier traitement de 8 jours.

Les résultats obtenus par l'usage de la fuchsine basique, des violets de méthyle et du vert malachite bien appliqués, sont généralement décisifs, si l'on utilise la médication vis-à-vis d'helminthes sensibles, aux doses et dans les conditions que nous avons définies ; la guérison peut être escomptée dans 80 % des cas environ dans l'oxyurose. Le bénéfice qui pourrait être retiré de l'association dans un même traitement de différents dérivés est un problème à résoudre.

L'action des dérivés triphénylméthaniques aux doses toxiques et aux doses curatives sur le rein, sur le foie et sur le sang a été étudiée chez le lapin par J. Bablet et par nous-mêmes. Aux doses curatives, la fuchsine basique (R.A.L.), le violet cristal (R.A.L.), le violet de gentiane (R.A.L.) et le sulfate de vert malachite ne provoquent pas de lésions. Aux doses toxiques : 0 gr. 10 par kg. et par jour pendant 6 à 10 jours, on note chez le lapin, à l'examen histo-pathologique des reins : *a)* avec la fuchsine basique, dérivé le moins toxique, des lésions congestives simples et irritatives ; *b)* avec le sulfate de vert de malachite, des lésions congestives avec dilatation des

(*) Il convient de ne pas perdre de vue, dans l'appréciation des résultats obtenus dans le traitement de l'oyurose, la très grande fréquence de la réinfestation des sujets guéris par le milieu familial non traité. Des mesures prophylactiques seront toujours à appliquer en même temps que le traitement.

glomérules et nécrose segmentaire des tubes contournés; *c)* avec le violet de gentiane, des lésions irritatives assez marquées avec précipité albumineux dans les glomérules et les tubes contournés. Dans les mêmes conditions, le vert brillant dérivé tétra-éthylé plus toxique, provoque de gros œdèmes albumineux des glomérules et des lésions dégénératives des tubes contournés. Il n'a pas été noté de lésions hépatiques et hématologiques importantes; si une *contre-indication* à l'usage des dérivés triphénylméthaniques devait être envisagée, elle ressortirait donc de l'état pathologique des reins des sujets à traiter.

Le métabolisme dans l'organisme des molécules triphénylméthaniques est un problème non entièrement résolu. Le colorant se transforme d'abord en leuco-dérivé, puis s'élimine dans les urines sous la forme d'un conjugué rose saumon ou rose fuchsia (vert malachite, fuchsine). Il est utile d'indiquer cette particularité aux malades traités pour qu'ils ne s'en inquiètent pas.

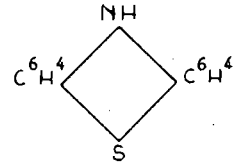
C. — *La Phénothiazine et ses dérivés.*

La Phénothiazine ou Thiodiphénylamine, déjà utilisée comme antiseptique des voies urinaires, est entrée avec précision dans la thérapeutique des helminthiases à Nématodes de l'homme avec les travaux de P. H. Manson Bahr, publiés dans *The Lancet* en 1940. Ce corps avait été antérieurement préconisé dans les helminthiases des animaux domestiques, notamment par Harwood, Swanson et Jerstead en 1939 aux U.S.A. et par W. E. Swales en 1939 au Canada. Son utilisation en médecine vétérinaire a été particulièrement mise au point par D. G. Davey et J. R. Innes en 1942.

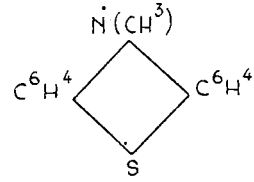
En France, c'est plus particulièrement à J. Guilhon et à notre collègue J. Bridré que revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur l'activité parasiticide de ce composé en médecine vétérinaire. Les travaux présentés par nous à la clinique de thérapeutique médicale de l'Hôpital Saint-Antoine et à la Société de Biologie, la communication de J. Guilhon, publiée dans les Bulletins de la Société de Pathologie Exotique et les

discussions qui lui font suite, montrent les résultats cliniques très satisfaisants que l'on peut obtenir avec la Phénothiazine dans l'oxyurose de l'homme adulte, en adoptant une posologie de 0 gr. 04 à 0 gr. 06 par kg. de poids et par jour, administrée pendant 3 à 5 jours consécutifs, sous la forme pharmaceutique de comprimés ou de poudres absorbées *per os* le matin à jeun.

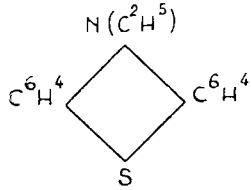
Dans le groupe des dérivés de la diphénylamine $C^6 H^5—NH—C^6 H^5$, un certain nombre de corps possèdent, à des degrés divers, des propriétés anthelminthiques, ainsi que l'ont établi expérimentalement R. Deschiens et L. Lamy. Ce sont, outre la phénothiazine, dont la formule est :



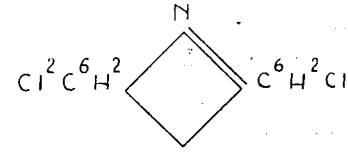
les composés suivants :



La méthylphénothiazine.

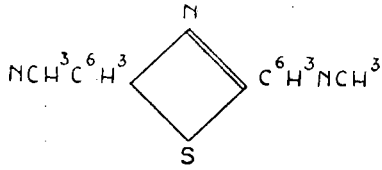


l'éthylphénothiazine.

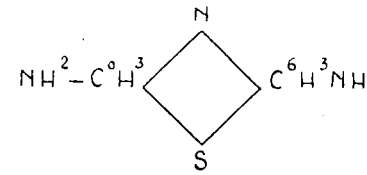


La tétrachlorophénothiazine.

et à un moindre degré, et avec une toxicité plus élevée, la thionine et le bleu de méthylène.



(Bleu de méthylène).



(Thionine).

Des observations originales de traitement des helminthiases et singulièrement de l'oxyurose, en clinique humaine, ont été communiquées et publiées en France par J. Guilhon d'une part et par R. Deschiens et L. Lamy, d'autre part. Ces auteurs, de 1943 à 1945, ont obtenu dans l'oxyurose, chez 40 adultes, avec des doses de 0 gr. 04 à 0 gr. 05 par kg. et par jour administrées pendant trois à cinq jours consécutifs et absorbées *per os*, en comprimés, et en trois prises quotidiennes (dose totale pour un adulte de 60 kgs. : 7 gr. 2 à 15 gr.) la déparasitation de 80 % des malades traités.

S'il est hors de discussion, ainsi que nous l'avons d'ailleurs déjà exprimé dans une conférence faite à la clinique thérapeutique médicale de l'hôpital Saint-Antoine, que la phénothiazine constitue, avec les colorants triphénylméthaniques (vert malachite, fuchsine basique, violets de méthyle), une médication parasiticide des plus intéressantes dans l'oxyurose, il faut cependant retenir, comme nous le montrerons, qu'une certaine circonspection doit être admise, en raison de son action hémolytique aux doses élevées, quant à sa posologie, chez l'homme, particulièrement chez les anémiques, les hépatiques et les rénaux, et qu'une certaine réserve est à adopter quant à son administration.

Du point de vue toxicologique, il faut remarquer que selon l'espèce animale, hôte, éprouvée (action toxique, et anthelminthique dans les oxyuroses animales), la dose toxique et la posologie curative sont variables. Le mouton, le lapin, le rat, la souris et la poule supportent sans manifestations pathologiques des doses de 0 gr. 30 à 1 gr. 25 par kilogramme et par jour pendant cinq jours consécutifs; ils sont donc résistants. Le cheval, au contraire, qui est, comme l'homme, « un grand

nerveux », présente des accidents toxiques graves avec une dose unique de 0 gr. 10 par kg. (60 gr. pour un cheval de 600 kgs. environ). D'autre part, la dose curative varie avec l'espèce hôte et peut-être avec l'Oxyuridé parasite; elle est, par exemple, de 0 gr. 10 par kg, et par jour pendant cinq jours consécutifs chez le lapin, de 0 gr. 25 par kg. et par jour pendant trois jours consécutifs chez la poule et de 1 gr. 125 par kg. et par jour pendant huit jours consécutifs chez la souris. L'ensemble de ces données toxicologiques doit rendre attentif.

Le problème important à examiner sur le plan de la médecine pratique est naturellement celui de la posologie chez l'homme, de la phénothiazine et de ses dérivés et celui de la possibilité de l'application de ces médicaments chez l'enfant.

Chez l'adulte, les auteurs anglo-saxons, qui ont maintenant une grande expérience de la phénothiazine, ont relevé avec soin les phénomènes d'intolérance observés; en particulier, N. W. Sisk, en 1943, note une intolérance constante (nausées, vomissements, anémie) de la médication chez 8 sujets ayant reçu 8 gr. par jour de phénothiazine pendant cinq jours consécutifs, soit 40 gr. au total, et 0 gr. 13 par kg. et par jour pour un adulte de 60 kg.; une intolérance dans 11 cas sur 89 (11 %) est en outre notée par cet auteur pour une posologie de 0 gr. 07 par kg. et par jour (20 gr. au total). D'autre part, H. Most, en 1943, n'enregistre pas de manifestations toxiques avec une dose totale de 15 gr. (300 mgr. par kilogramme) répartie sur trois à cinq jours consécutifs chez 22 malades, ce qui correspond, chez un adulte de 60 kg., à 0 gr. 10 par kg. et par jour, répartis sur trois jours et 0 gr. 60 répartis sur cinq jours. Selon H. Most, l'anémie et les phénomènes d'intolérance n'apparaîtraient qu'avec des doses supérieures à 300 mgr. par kg. au total et ayant atteint, dans certains cas, 1.100 mgr. par kg.; ceci réalise, pour un adulte de 60 kg., une dose totale de 66 gr. qui, répartie sur trois jours, donne 0 gr. 36 par kg. et par jour, et sur cinq jours, 0 gr. 22 par kg. et par jour.

D'après notre expérience et d'après celle de J. Guilhon, la phénothiazine purifiée a toujours été bien tolérée *per os* à la

dose de 0 gr. 04 à 0 gr. 05 par kg. et par jour, pendant 3 à 5 jours consécutifs, soit 2 gr. 40 à 3 gr. par jour pour un adulte de 60 kg. et 7 gr. 20 à 15 gr. au total, chez des sujets normaux. Notre expérience concerne présentement 58 malades et ces doses se sont révélées curatives dans 80 % des cas environ; elles s'encadrent sensiblement, pour les adultes, dans les limites proposées par N. W. Sisk et H. Most.

Ce dernier groupe de données permet d'établir le coefficient chimiothérapeutique C/T (rapport de la dose curative à la dose toxique) en répartissant les doses sur cinq jours, par exemple, et en arrondissant les résultats, 0 gr. 05/0 gr. 20 soit 1/4. Il y a là une marge de sécurité satisfaisante.

Chez l'enfant, il faut être très circonspect dans la prescription de la phénothiazine; c'est chez lui que les intolérances sont fréquentes et parfois graves; le cas mortel, heureusement unique dans la littérature, relaté par D. R. Humphreys, correspond chez une fillette de 6 ans, dont le poids peut être présumé de 20 kg., à une dose de 8 gr. 50 au total de phénothiazine répartie sur cinq jours, soit moins de *0 gr. 10* par kg. et par jour. La posologie de 0 gr. 10 par kg. et par jour correspond aux doses notées par N. W. Sisk comme provoquant des phénomènes d'intolérance dans 14 % des cas, chez les enfants de 6 à 8 ans; il paraît prudent, médicalement, de la considérer comme la dose toxique infantile.

Si l'on admet, ce qui paraît conforme à la posologie proposée en général par les auteurs américains, que la dose curative de l'oxyurose, chez l'enfant, est de 0 gr. 04 per kg. et par jour répartie sur cinq jours consécutifs (0 gr. 80 par jour pour un enfant de 6 ans pesant 20 kgs.; dose totale : 4 gr.) le C/T serait de 1/2,5, ce qui constitue une marge de sécurité très faible.

Peut-être la purification et une expérience plus étendue de la phénothiazine, ou de certains de ses dérivés, chez l'enfant, révéleront-elles une tolérance plus grande, mais, avec la connaissance actuelle de la médication, une grande circonspection est recommandable; à telle enseigne que N. W. Sisk préconise une posologie de 0 gr. 50 par jour pendant cinq jours consé-

cutifs chez l'enfant de 6 ans, soit 0 gr. 025 par kilogramme et par jour, dose dont on ne saurait assurer qu'elle soit curative mais qui correspondrait à un C/T de 1/4.

CONCLUSIONS.

Telles se présentent dans leurs grandes lignes les recherches récentes relatives à la thérapie chimique de l'oxyurose, sur le plan de l'application pratique qui doit être la fin charitable et humaine de la recherche médicale dans nos institutions scientifiques.

Il se dégage de l'ensemble des données que nous avons recueillies qu'il faut utiliser de préférence, en thérapeutique helminthologique, les médications de faible toxicité pour l'hôte, qui agissent par intoxication lente, subaiguë ou chronique des parasites.

Dans l'Oxyurose, les dérivés du triphénylméthane, les dérivés de la Phénothiazine, le Carbonate et le Sous-Nitrate de bismuth correspondent bien à ces indications; l'avantage de la Phénothiazine, vis-à-vis des dérivés triphénylméthaniques, est sa plus grande facilité d'emploi; elle peut être prescrite en comprimés et en poudres ingérés le matin à jeun en une ou deux séries de 3 à 5 jours consécutifs, séparés par un intervalle de 3 semaines, par exemple, alors que les colorants triphénylméthaniques sont administrés, *per os*, en pilules gluténisées, une demi-heure avant les repas, en deux à trois séries de huit jours, séparées par six à huit jours d'intervalle. Mais, si l'emploi de ces derniers requiert de plus grandes qualités de discipline et de persévérance des malades, ils ont, en contrepartie, un coefficient chimiothérapeutique donnant beaucoup plus de sécurité et c'est là une des raisons incitant de nombreux auteurs à considérer qu'ils représentent le traitement de choix de l'oxyurose, la phénothiazine devant être réservée aux malades ne s'accomodant pas des dérivés triphénylméthaniques.

Nous considérons la Phénothiazine purifiée et ses dérivés comme des anthelminthiques actifs; nous les utilisons parfois dans l'oxyurose de l'adulte normal, mais, chez les sujets déficients, les anémiques, les hépatiques et les néphrétiques, et

surtout chez les enfants, jusqu'à 12 ans, nous estimons que leur prescription doit être réservée et surveillée.

Les sels de Bismuth que l'on trouve maintenant sur le marché pharmaceutique constituent une médication assez onéreuse, mais il nous paraît utile d'avoir recours à elle et plus particulièrement au Sous-Nitrate de Bismuth chez les enfants et les adultes déficients.

BIBLIOGRAPHIE.

Davey, D. G. et Innes, J. R. M. — The present position of Phenothiazine as an anthelminthic. *Veterinary Bulletin*, 1942, XII, p. 127 (97 réfr.).
Deschiens, R. — *Progrès Médical*, 1945, *73*, pp. 181-186.
Deschiens, R. et Lamy, L. *C. R. Soc. Biol.*, 1945, *138*, nos 9-10, 447-449.
Deschiens, R. et Lamy, L. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1945, *38*, nos 9-10.
Deschiens, R. — *Le Progrès Médical*, 1945, 10-24 juin, 1816.
Guilhon, J. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1945, 9-10.
Harwood, Swanson et Jerstad, 1938, cités par D. G. Davey et R. M. Innes *in* The present position of Phenothiazine as an anthelmintic. *Veterinary Bulletin*, 1942, *12*. 127.
Humphreys, D. R. — *Lancet*, 1942, 11 juillet, 39-40.
Manson-Bahr, P. H. — *Practitionner*, 1941, pp. 271-278.
Manson-Bahr, P. H. — *Lancet*, 1940, 28 déc.
Most, H. — *Amer. J. Trop. Med.*, 1943, *23*, 459-461.
Sisk, N. W. — *J. Am. Med. Assoc.*, 1943, *122*, 357-360.
Swales, W. E. — *Veterinary Bulletin*, 1942, *12*, 127.